

Travail du Laboratoire de Bactériologie de la Faculté de Médecine.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

No 548

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claire SABETAY

Née le 25 septembre 1905, à Ploesti (Roumanie)
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris
Ancienne Élève de l'Institut Pasteur

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

STREPTOCOQUE HÉMOLYTIQUE

DE LA SCARLATINE

Président : M. R. DEBRÉ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1934

Travail du Laboratoire de Bactériologie de la Faculté de Médecine.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Claire SABETAY

Née le 25 septembre 1905, à Ploesti (Roumanie)
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris
Ancienne Élève de l'Institut Pasteur

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

STREPTOCOQUE HÉMOLYTIQUE

DE LA SCARLATINE

Président : M. R. DEBRÉ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie .
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLÉRY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.
BRULÉ	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HARVIER.....	Clinique médicale.
LIAN	Clinique médicale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.

LEVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT.....	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

FREY	Éducation physique
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES CHERS PARENTS

Témoignage de ma profonde affection.

A MES FRÈRES ET A MA SOEUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Médecin de l'Hôpital Hérold

*En témoignage de ma reconnaissance
et de mon fidèle et respectueux
attachement.*

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR ANDRÉ LEMIERRE

Membre de l'Académie de Médecine

Qui m'a fait profiter de son enseignement lumineux. Hommage de ma vive gratitude et de mon profond respect.

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Hommage de ma vive gratitude et
de mon profond respect.*

A M. LE DOCTEUR G. RAMON

Directeur de l'Institut Pasteur de Garches
Sous-directeur de l'Institut Pasteur de Paris

Témoignage de mon profond respect.

A M. LE DOCTEUR H. BONNET

Chef de travaux pratiques de Bactériologie
à la Faculté de Médecine

Hommage de ma vive gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR F. WIDAL (*in memoriam*)

Externat :

M. LE DOCTEUR G. HEUYER
M. LE DOCTEUR A. BAUMGARTNER
M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE
M. LE PROFESSEUR R. DEBRÉ
M. LE PROFESSEUR P. LEREBoullet
M. LE DOCTEUR R. WEISSENBACH
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SÉZARY
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. TURPIN

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU STREPTOCOQUE HÉMOLYTIQUE DE LA SCARLATINE

Introduction.

Le streptocoque a été isolé dans la gorge des malades atteints de scarlatine presque dès le début des recherches microbiologiques sur l'étiologie de cette infection et la question de savoir s'il est ou non, « dans l'une de ses modalités virulentes » l'agent pathogène de la scarlatine s'est aussitôt posée. Quarante années d'investigations bactériologiques, cliniques et expérimentales ne pourront cependant résoudre un des problèmes les plus ardues qui aient retenu l'attention du monde scientifique.

L'évolution des idées s'est faite schématiquement en deux périodes à peu près superposables s'étendant, la première de 1895 à 1923, la seconde de 1923 à nos jours.

Ces deux dates sont en effet marquées par les publications d'André Bergé d'une part, de G. F. et G. H. Dick de l'autre. Elles seront suivies l'une et l'autre d'une éclosion de travaux dont le nombre croissant puis décroissant marquera d'abord l'apogée de l'intérêt porté par les chercheurs à la solution du

problème, puis leur progressive lassitude devant sa complexité et les contradictions des expérimentateurs.

Le premier de ces auteurs, réunissant des constatations jusque-là éparses en un ensemble cohérent et logique, énonce avec netteté en 1895 le problème de l'étiologie streptococcique de la scarlatine et y répond par l'affirmative : l'agent pathogène de la scarlatine est un streptocoque ayant acquis la propriété « érythmogène ». Fixé sur la muqueuse pharyngée il sécrète une toxine responsable de l'exanthème et de tous les symptômes toxiques de la maladie.

La thèse de Bergé semble devoir être étayée par une série de publications d'autant plus retentissantes qu'elles ont trait aux déductions thérapeutiques. Moser expose les effets curatifs de son sérum antiscarlatineux, Gabritchevsky les résultats favorables de la vaccination préventive contre la scarlatine au moyen de cultures tuées de streptocoques scarlatineux. Puis Salge et Hasenknopf décrivent l'action agglutinante du sérum de convalescent de scarlatine sur le streptocoque scarlatineux.

Seul un faisceau de vérifications affirmatives eût pu ébranler la thèse adverse dont on connaît les arguments difficilement réfutables : la double opposition entre d'une part la spécificité scarlatineuse et la solidité durable de l'immunité qu'elle confère, et d'autre part le polymorphisme des infections streptococciques et la médiocrité de l'immunité qui leur fait suite.

Or, devant les constatations contradictoires de

nombreux auteurs — au premier rang desquels il faut citer Cantacuzène et son école — l'opinion peu à peu devient nettement défavorable à la doctrine streptococcique. La thèse de l'agent pathogène inconnu, virus filtrant ou virus figuré probable, auquel le streptocoque n'est qu'un agent d'infection surajouté, rallie l'opinion de la majorité des microbiologistes, et les recherches relatives au rôle des streptocoques dans la pathogénie et l'étiologie de la scarlatine se ralentissent.

*
* *
*

En 1923 paraissent les premiers travaux américains de G. F. et G. H. Dick, de Dochez, de Tunnicliff, qui régénèrent, grâce à d'importantes acquisitions biologiques et expérimentales, la théorie streptococcique et l'édifient sur des bases en partie nouvelles, à tel point que celle-ci deviendra dans l'esprit du public médical la « Théorie des Dick ». Ceux-ci soutiennent la spécificité de leur « *streptococcus scarlatinae* », espèce à part, nettement différenciée des autres races de streptocoques et définie avant tout par la sécrétion d'une toxine présentant de remarquables caractères de spécificité. Le plus solide de leurs arguments n'est-il pas en effet tiré de la pratique de l'intra-dermo-réaction à la toxine streptococcique et de la reproduction d'un rash expérimental en tout point semblable à la scarlatine, par l'injection sous-cutanée de celle-ci ? Et la reproduction d'une scarlatine expé-

rimentale chez l'homme à l'aide de cultures de streptocoques isolés de sujets atteints de scarlatine — expérience heureuse que Nicolle, Conseil et Durand ont pu reproduire également — ne renforce-t-elle pas leurs arguments ?

Nombre de recherches de contrôle ayant trait tant aux points principaux qu'aux faits de détail, voient alors le jour. Nous ne pouvons que les énumérer, en passant sous silence le nom des auteurs qui s'y attachent : propriété culturale des streptocoques scarlatineux, agglutinabilité par les divers sérums spécifiques, fixation spécifique du complément au moyen du sérum de convalescent mis en présence de streptocoques scarlatineux, dépistage des individus réceptifs et immuns vis-à-vis de la scarlatine (Réaction de Dick et parallélisme épidémiologique selon les âges), étude du pouvoir érythrogène de la toxine scarlatineuse, étude d'un hydrate de carbone spécifique (Lancefield), vaccination préventive contre la scarlatine par la toxine de Dick ou par des streptocoques scarlatineux tués, efficacité des sérums antitoxiques et antimicrobiens préparés diversement, conditions d'apparition du phénomène d'extinction, expérimentations sur les singes supérieurs.

Autant d'aspects du problème, étudiés, repris, interprétés, commentés en d'innombrables publications, soumis aux analyses cliniques, thérapeutiques, prophylactiques, expérimentales dans tous les pays et sur la plus vaste échelle.

Or, rien n'est actuellement résolu.

Le Congrès de Kœnigsberg (1928) et le XX^e Congrès français de Médecine de Montpellier (1929) ne font que souligner les obscurités du problème.

Cette période d'investigations laisse persister le doute dans un grand nombre d'esprits. Bien plus, la foi des plus convaincus paraît ébranlée, le scepticisme et même la lassitude s'emparent à nouveau des esprits.

L'Association Internationale de Pédiatrie préventive réunie à La Haye du 7 au 8 septembre 1931, soulève la question de la contagion tardive de la scarlatine et des moyens de l'éviter et remet ainsi en discussion la valeur de la présence du streptocoque hémolytique dans le pharynx des convalescents comme test de contagiosité : les rapports de von Groer et de Lichtenstein et les communications subséquentes laissent persister une impression déconcertante d'incertain, d'incomplet que les congressistes rapportent dans leurs pays d'origine. La question de l'étiologie streptococcique de la scarlatine entre presque dans une période de sommeil.

*
* * *

Notre Maître, le Professeur R. Debré, avait été un des partisans de la première heure et des plus convaincus de la Théorie Streptococcique. Aussi lorsque nous lui demandâmes de bien vouloir nous fournir un sujet de thèse, nous orienta-t-il sans hésiter sur l'étiologie streptococcique de la scarlatine en nous

demandant de nous attacher plus particulièrement à la notion des porteurs de germes. Certains obstacles matériels s'opposèrent dès l'abord à l'exécution de ce programme précis. Celle-ci réclamait d'ailleurs une compétence que nous ne possédions pas et M. Debré lui-même nous recommanda de nous habituer d'abord à la pratique de l'isolement et de l'identification du streptocoque hémolytique de la gorge des scarlatineux, base nécessaire à toute recherche sur l'étiologie de cette infection.

Il a bien voulu nous faire profiter de son expérience et nous guider de ses conseils. Nous sommes heureuse de lui exprimer ici nos remerciements et de lui offrir ce témoignage de notre profonde gratitude.

Nous devons aux conseils éclairés du D^r H. Bonnet, chef des travaux pratiques de bactériologie à la Faculté, dont la patience et l'indulgence pour notre jeune inexpérience méritent notre reconnaissance infinie, la possibilité d'avoir mené à bien ce travail préliminaire.

A son nom, notre gratitude associe également ceux du D^r J. Hallé et du D^r Milhit qui, en nous ouvrant généreusement leurs services de l'hôpital des Enfants-Malades et de l'hôpital Hérold, nous ont permis de poursuivre notre indispensable « initiation ». Nous sommes heureuse de pouvoir leur dire notre respectueuse reconnaissance.

C'est cette « initiation » à l'étude du problème de l'étiologie scarlatineuse que nous nous contenterons d'exposer dans ce modeste travail. La première par-

tie de notre exposé sera réservée à un bref rappel de toutes les notions qui font du « streptococcus scarlatinae » un streptocoque spécifique. Dans la deuxième partie nous exposerons les techniques d'isolement et d'identification que nous avons utilisées au cours de nos recherches, et enfin nous indiquerons les différentes circonstances cliniques où nous les pratiquâmes.

A rédiger ce petit travail nous nous sommes vite aperçue combien était médiocre son apport original. Nous nous en consolons facilement car nous ne présentons cette dissertation inaugurale que comme le début d'un travail que l'avenir nous laissera peut-être la joie de réaliser.

I

Spécificité du streptocoque scarlatin.

Nous ne ferons qu'un très bref rappel des propriétés biologiques sur lesquelles repose la notion de spécificité du streptocoque scarlatin. Nous en empruntons les termes principaux aux rapports du XX^e Congrès Français de Médecine (Montpellier, 1929) qui font eux-mêmes l'étude critique approfondie des travaux antérieurs. Or, depuis ce Congrès, peu d'auteurs ont apporté une contribution vraiment originale à la théorie de G. F. Dick et G. H. Dick.

*
* *
*

Nous laissons systématiquement de côté les faits cliniques et thérapeutiques, pourtant si intéressants, susceptibles d'être invoqués à l'appui de la spécificité du streptocoque scarlatin, notre travail n'ayant trait qu'à l'aspect microbiologique du problème.

Il n'y a rien à tirer de la morphologie ni des caractères tinctoriaux du germe que rien, à ce point de vue, n'individualise des autres streptocoques hémolytiques. Nous en dirons autant des essais de diffé-

renciation par les caractères cultureux. Les expériences de Sawtchenko, ensemencements sur gélose au sang de pigeon, celles de Marmorek, ensemencements sur milieux vaccinés, sont peu concluantes et n'ont pas été confirmées par d'autres auteurs.

Les expérimentateurs se sont, semble-t-il, vainement attachés aux caractères de fermentation des sucres. En particulier G. F. Dick et G. H. Dick ont voulu distinguer deux types de streptocoques scarlatins, les uns faisant fermenter la mannite, les autres sans action sur cet hydrate de carbone. D'autres ont cherché une correspondance entre les fermentations des divers sucres et les groupes sérologiques définis par les agglutinations. L'absence même de rapports précis entre ces groupements sérologiques et les propriétés pathogènes des germes, la variabilité du pouvoir fermentatif des sucres, alors que le pouvoir toxigène reste fixe, rendent trop difficiles de semblables tentatives.

Le streptocoque scarlatin appartient à une classe définie de streptocoques, celle du streptocoque hémolytique. Certes, celui-ci peut dans certaines conditions *in vitro* comme *in vivo*, au niveau même du pharynx, perdre son pouvoir hémolytique et du même coup son pouvoir toxigène. Un tel streptocoque est dit « dégradé » ou « verdi ». Mais il est susceptible, *in vitro* comme *in vivo*, de récupérer son pouvoir hémolytique et avec lui son pouvoir toxigène. Il s'oppose donc au streptocoque viridans, espèce à part et fixe, et ne constitue en rien un type de transition entre ces deux

variétés de streptocoques. En pratique, il faut retenir avec Friedemann, que la transformation du streptocoque hémolytique en streptocoque dégradé est une cause d'erreur importante dans le contrôle bactériologique des convalescents, souvent porteurs méconnus de germes et ainsi facteurs de « cas de retour ».

* * *

Nous n'avons jusqu'ici envisagé aucun critère valable de spécificité. Le trouverons-nous avec le pouvoir toxigène ? Il faudrait démontrer que « cette toxine est vraiment un *attribut constant* de tous les streptocoques scarlatineux, que ce pouvoir toxigène est *fixe* pour une même souche, qu'il est *spécial* parmi les streptocoques hémolytiques au *seul* streptocoque scarlatin » (Teissier et Coste).

1^o Le premier critère, constance du pouvoir toxigène, a été dans l'ensemble confirmé par les divers auteurs. « Les streptocoques scarlatineux », à en juger par les intradermo-réactions et l'érythème expérimental, « produisent une toxine active à de hautes dilutions et douée d'un pouvoir érythrogène général ». Notons simplement que les auteurs américains, devant l'impossibilité d'étudier le rash expérimental sur une large échelle, usent d'une voie détournée, l'intradermo-réaction de Dick. Celle-ci serait au pouvoir érythrogène ce que l'intradermo-réaction de Schick est au pouvoir nécrosant de la toxine diphtérique. Or la première est loin de pré-

sen ter les caractères de fixité absolue de la seconde.

2^o La fixité du pouvoir toxigène serait également un caractère constant du streptocoque scarlatin, à condition que la dégradation que nous avons déjà mentionnée, ne lui ait pas fait perdre momentanément son pouvoir hémolytique. Mais la toxine sécrétée est-elle toujours semblable à elle-même ? L'instabilité, les résultats paradoxaux de la réaction de Dick ont permis d'en douter et de soulever la question de la pluralité des toxines scarlatineuses. En réalité, ce serait une erreur d'en inférer du pouvoir toxigène au pouvoir antigénique. La réaction de Dick est une réaction d'immunité et ses fluctuations proviennent de la réceptivité capricieuse des organismes et non de la pluralité des toxines.

3^o Il convient enfin de savoir si ce pouvoir toxigène, constant, fixe et univoque du streptocoque scarlatin ne se vérifie que pour lui à l'exclusion des autres streptocoques. Autrement dit, la toxine scarlatineuse est-elle spécifique, ou le pouvoir toxigène n'est-il qu'un attribut banal des streptocoques ? A ce point de vue le filtrat des streptocoques érysipélateux a été tout spécialement expérimenté. Il est difficile de trancher devant les travaux apportés en nombre équivalents à l'appui des deux thèses. Les filtrats des divers streptocoques se ressemblent par certains caractères et se différencient par d'autres. Aussi Teissier et Coste parlent-ils d'une spécificité simplement relative de la toxine streptococcique. Les streptoco-

ques hémolytiques se reconnaîtraient les uns des autres par leurs « spécialisations morbides dominantes » : « un streptocoque hémolytique ne serait pas scarlatineux ou non scarlatineux, il serait plus ou moins scarlatinogène ». *En fait la faculté de reproduire l'érythème expérimental* est peut-être bien le fait exclusif de la toxine du streptocoque scarlatineux.

*
* *

La possibilité d'identifier le streptocoque scarlatin par les anticorps dont il provoque l'apparition (agglutinines, sensibilisatrices, opsonines), a fait naître bien des espoirs.

L'épreuve d'agglutination avec les anti-sérums expérimentaux ou de convalescents, de technique fort délicate, a abouti rapidement à la multiplication des types sérologiques dont la superposition aux types pathogènes est loin d'être rigoureuse. A l'intérieur même des groupes de streptocoques scarlatineux, érysipélateux et autres, une analyse poussée n'a pas manqué de conduire à l'élaboration de sous-groupes très nombreux.

La réaction de fixation appliquée à l'identification du streptocoque scarlatin donnerait des résultats parallèles à ceux de l'agglutination pour les uns, divergents pour les autres. En fait, on ne peut juger aujourd'hui de la valeur exacte de cette épreuve, beaucoup moins étudiée que l'agglutination. Celle-ci, au contraire, fait apparaître une certaine spécificité

des streptocoques selon leurs actions pathogènes, dont la relativité s'apparente à celle déjà signalée de la toxine.

Cette double étude des anticorps et de la toxine relève donc maintes contradictions, mais aucune ne va irrémédiablement à l'encontre de la théorie de la spécificité.

*
* * *

Encore les contradictions ne sont-elles peut-être qu'apparentes. Les filtrats streptococciques sont de constitution probablement complexe. Dans la présence de *certain*s de leurs éléments réside leur spécificité, dont les limites s'expliquent par la communauté d'*autres* constituants. De même, les anomalies de l'agglutination peuvent s'expliquer par l'extrême complexité antigénique des streptocoques auxquels Durand et Sedaillan ont appliqué heureusement l'hypothèse de la mosaïque d'antigènes formulée par MM. Nicolle et Debains à propos du pneumocoque.

Aussi l'étude de la fonction toxigène et de la fonction antigène se déplace-t-elle et s'élève-t-elle du domaine de l'expérimentation indirecte, biologique et sérologique, à celui plus complexe encore de l'analyse directe de la toxine et de la fraction antigène. Des auteurs l'ont déjà tentée pour l'une comme pour l'autre :

Audo et Kurachi et d'autres ont vu dans le filtrat streptococcique un mélange de toxines l'une thermolabile et l'autre thermostable.

Zinsser et Tamyia, Lancefield ont distingué dans le streptocoque hémolytique certains facteurs protéiques et un polysaccharide spécifique de l'espèce, mais non antigène, haptène au sens de Landsteiner.

L'avenir dira si une telle tentative dont on connaît le succès pour le pneumocoque, réussira ou échouera pour le streptocoque.

*
* * *

Ainsi le problème de la spécificité du streptocoque de la scarlatine, aspect principal du problème plus général de l'étiologie streptococcique de cette affection, embrasse des domaines très variés et souvent d'une complexité qui en rend l'abord extrêmement difficile.

C'est à un de ces aspects les plus simples que nous avons consacré ce travail.

II

Isolement et identification du streptocoque hémolytique.

Nous avons pratiqué nos prélèvements au niveau des amygdales et de l'arrière-pharynx à l'aide d'un écouvillon. Au lit même du malade, précaution que nous jugeons indispensable, nous ensemencions en boîte de Petri tantôt sur milieu à la gélose-ascité ou à la gélose-extrait globulaire, tantôt sur milieu à la gélose au sang.

Nous dirons plus loin quelle erreur fut la nôtre de n'avoir point utilisé exclusivement le second groupe de milieux. L'ensemencement portait sans recharger sur deux plaques de gélose par sujet étudié. Les boîtes étaient portées aussi rapidement que possible à l'étuve à 37° et y séjournaient vingt-quatre heures.

* * *

Nous nous sommes astreinte à une identification rigoureuse de toutes nos souches pour éviter l'erreur classique mais si commune de la confusion du streptocoque avec l'entérocoque ou le pneumocoque. Pour

cela nous repiquions plusieurs colonies sur trois tubes de bouillon ordinaire.

Ce repiquage nous a permis de constater les deux aspects cultureux typiques du streptocoque décrits par tous les auteurs : tantôt le bouillon demeurerait clair avec des amas grumeleux au fond du tube, tantôt, mais plus rarement, il se troublait uniformément. Ces caractères cultureux en milieu liquide ne semblaient du reste pas d'une fixité absolue. Au cours des repiquages ultérieurs pratiqués afin de conserver nos souches, nous avons vu se modifier ces aspects, et une souche ayant poussé primitivement en bouillon uniformément trouble pouvait, par la suite, ne plus troubler le milieu. Signalons ici, avec toutes les réserves que comporte une hypothèse que nous ne soulevâmes même pas en son temps, la similitude de ce phénomène avec celui de la dissociation d'Arkwright. Celui-ci ne nous paraît pas jusqu'ici avoir été étudié à propos du streptocoque scarlatineux. Il y aurait peut-être là matière à approfondir ultérieurement. Le type à bouillon clair correspondait vraisemblablement au type S de la nomenclature d'Arkwright.

*
* *
*

L'examen à l'état frais et après double coloration de Gram nous a permis de voir toutes les variétés morphologiques de streptocoque décrites, chaînettes longues, moyennes et courtes, en diplocoques ou non, à grains menus ou gros.

Pour nous assurer de la parfaite pureté de nos souches nous repiquions celles-ci sur trois tubes de gélose inclinée. Enfin nous ne manquâmes point de nous assurer de l'absence de lyse par la bile (phénomène de Neufeld) et de l'absence du pouvoir fermentatif sur l'insuline en milieu de Hiss pour éliminer le pneumocoque.

* * *

L'étude du pouvoir hémolytique nous a particulièrement retenue. On sait que sa recherche n'est pas toujours chose aisée. Deux méthodes sont couramment mises en œuvre :

1° L'ensemencement sur gélose au sang (sang humain ou de mouton à 5 %).

Cette méthode sert surtout à la classification des streptocoques en général. Elle permet, depuis Schottmüller, de distinguer trois variétés de streptocoques : le streptocoque hémolytique, le streptocoque viridans, le streptocoque indifférent ou anhémostylique, mais convient mal à l'étude de l'hémolysine qu'elle ne permet ni d'isoler, ni encore moins de titrer. On l'emploie couramment dans les services de scarlatineux pour l'isolement du streptocoque et le dépistage des porteurs de germes. Mais nous verrons qu'elle n'est pas sans erreur vu les quelques difficultés de sa lecture.

2° La recherche de l'hémolysine en milieu liquide est une méthode plus précise puisqu'elle permet non

seulement de mettre en évidence l'hémolyse mais également de la titrer. Il serait en effet bien intéressant de mesurer la puissance hémolytique des différents streptocoques selon leurs capacités pathogènes et d'en tirer des conclusions pour la question encore si controversée de leur spécificité. Nous avons tenté de le faire.

Cette méthode de précision présente des désavantages. Elle exige des précautions d'ordre technique et une minutie qui s'opposent à son entrée dans la pratique courante pour qui veut établir des statistiques importantes sur la fréquence des streptocoques hémolytiques dans la gorge des scarlatineux et des convalescents.

Deux procédés s'offrent à l'expérimentateur et nous les avons l'un et l'autre mis en œuvre et comparés. L'un est simple, presque grossier : à 1 cmc. de culture en bouillon âgée de 21 à 48 heures, nous ajoutons 1 goutte de sang humain total défibriné. Après une heure de séjour à la température du laboratoire, nous faisons la lecture du phénomène.

Le second procédé emprunté à E. Césari, L. Cotoni et J. Laval est de beaucoup plus précis. On commence tout d'abord le streptocoque à étudier sur bouillon Martin additionné de sérum de cheval à 10 %. On repique sur même milieu et on utilise cette dernière culture totale de 7 à 8 heures.

Dans une série de tubes à hémolyse, on ajoute une quantité progressivement décroissante de culture à un volume toujours le même de globules de mouton

lavés et dilués à 10 %. On complète ensuite à 2 cmé. avec du milieu de culture stérile, on place les tubes au bain-marie à 35° et on fait la lecture au bout d'une heure.

SCHEMA DE LA METHODE DE CÉSARI, CATONI ET LAVALLE
POUR LA RECHERCHE DE L'HÉMOLYSINE EN MILIEU LIQUIDE (1)

Numéros des tubes	Nombre de gouttes de culture	Nombre de gouttes de bouillon sérum neuf	Emulsion à 10 % d'hématies de mouton dans l'eau physiologique en cmc.
1	XX	0	1 cc.
2	XV	V	1 cc.
3	X	X	1 cc.
4	VIII	XII	1 cc.
5	VI	XIV	1 cc.
6	IV	XVI	1 cc.
7	II	XVIII	1 cc.
8	I	XIX	1 cc.

Ces auteurs préfèrent l'étude de la culture totale à celle du filtrat de culture, la filtration pouvant diminuer d'une façon très sensible le pouvoir hémolytique.

Nous avons suivi dans nos expériences cette technique en y apportant une modification que nous imposait le matériel dont nous disposions : nous avons utilisé l'étuve à 37° au lieu du bain-marie préconisé par les auteurs. Ce détail ne nous paraissait pas susceptible de troubler grandement les résultats. En effet, si nous comparons les deux procédés de recherche de

1. (Schéma publié par les auteurs dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, sept. 1927).

l'hémolysine en milieu liquide d'un point de vue purement qualitatif, nous voyons qu'ils sont l'un et l'autre absolument superposables, malgré la grossièreté du premier — usage de sang total — et la plus grande finesse du second, — emploi de globules lavés. Ils ne diffèrent que par la rapidité de l'hémolyse, plus grande dans le dernier.

* * *

Telles sont les méthodes d'isolement et d'identification du streptocoque hémolytique que nous avons suivies dans nos expériences. Voyons quel enseignement personnel nous en avons pu tirer.

Notre erreur dans le premier temps fut indubitablement l'emploi de plaques de gélose-ascite et de gélose-extrait globulaire. Nous pensions rechercher l'hémolyse en milieu liquide des streptocoques ainsi isolés. Nous n'avions pas prévu le risque de prélever sur une boîte de Petri des colonies de streptocoques viridans ou anhémolytiques et de poursuivre sur celles-ci des recherches inutilement compliquées nécessitant un matériel abondant. De plus, cette faute rendra nécessaire une interprétation corrective de nos résultats.

* * *

Quoiqu'à *priori* les phénomènes de l'hémolyse sur gélose au sang — formation d'un halo clair autour des colonies — et de l'hémolyse en milieu liquide —

simple diffusion de l'hémoglobine — ne soient pas forcément les mêmes, il n'empêche qu'ils constituent les deux caractéristiques du streptocoque hémolytique et n'appartiennent qu'à lui.

Mais si l'interprétation des résultats ne présente aucune difficulté dans la seconde méthode, ne prête à aucune erreur, même si on utilise un procédé d'une simplicité presque grossière, il n'en va pas toujours de même avec les plaques de gélose au sang : la distinction du streptocoque hémolytique d'avec le streptocoque viridans d'une part, le streptocoque anhémo-lytique de l'autre, peut alors présenter des difficultés signalées par maints auteurs et dont rendent compte les degrés variables de la dégradation que font subir à l'hémoglobine ces différentes variétés de streptocoques. La supériorité de la recherche de l'hémolysine en milieu liquide nous apparaît donc certaine.

*
* *

En résumé, la technique préférable pour l'isolement et l'identification du streptocoque hémolytique de la scarlatine consiste à ensemencer le mucus pharyngé sur gélose au sang, de prélever les colonies entourées d'un halo clair et d'en vérifier le pouvoir hémolytique en milieu liquide. Nous verrons que la méthode minutieuse de titrage de ce pouvoir et la recherche éventuelle de son épuisement avec le temps, ne sont pas sans intérêt.

III

Circonstances cliniques et résultats.

Nos isolements et identifications du streptocoque hémolytique ont porté sur trois catégories d'enfants :

Le premier groupe comprend des scarlatineux à différents stades de la maladie (62 cas).

Le second groupe comporte des malades non scarlatineux : grippe, rhino-pharyngites, angines diverses, etc. (19 cas). On connaît en effet le problème de l'ubiquité du streptocoque hémolytique. Or nous désirions, au seuil de ce travail, étudier la toxine des streptocoques hémolytiques que nous isolions et le caractère majeur de la toxine des streptocoques authentiquement scarlatineux, c'est-à-dire son pouvoir érythrogène. N'ayant pu mener à temps cette étude, nous la réservons pour un travail ultérieur.

Enfin le troisième groupe (5 cas) est constitué par des enfants hospitalisés dans le service de notre maître, le Professeur Robert Debré, à l'hôpital Hérold, présentant des éruptions scarlatiniformes fugaces, des desquamations suspectes, des néphrites post-angineuses. On conçoit l'intérêt particulier que nous

attachions à nos cas douteux, puisque la constatation du streptocoque hémolytique devait être une confirmation d'un diagnostic rétrospectivement posé par la clinique.

* * *

Voyons maintenant quels furent les résultats de nos identifications dans ces trois groupes.

Pour l'instant, nous ne tenons compte pour leur appréciation que de la recherche qualitative de l'hémolysine par le procédé du sang total. Car nous n'avons pratiqué le dosage de l'hémolysine que plusieurs mois après l'isolement, et pour certaines de nos souches, pour contrôler la *persistance* de leur pouvoir hémolytique. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

Nous n'avons retenu pour nos résultats du premier groupe que 59 cas. Parmi ceux-ci figurent 38 cas de streptocoques identifiés après isolement sur gélose-ascite ou gélose-extrait globulaire.

Nous les consignons dans le tableau page suivante.

Nous constatons ainsi que sur 38 scarlatineux authentiques, 21 seulement présentent des streptocoques hémolytiques, chiffre évidemment très insuffisant, mais obtenu selon une technique franchement défectueuse et à rejeter. Il est hors de doute pour nous que sur bien des plaques de gélose ensemencées dans ces conditions existaient des streptocoques hémolytiques à côté desquels nous sommes passée, faus-

GROUPÉ I.

*Streptocoques identifiés après isolement sur gélose-ascite
ou gélose-extrait globulaire.*

N ^o de la souche	Jour de la maladie	Lyse par la bile	Milieu de Hiss	Hémolyse			Résultats
				Milieu solide	Milieu liquide		
					Méthode simple	Méthode Cotoni	
1	5	0	0		0	0	—
2	5	0	0		+	+	+
3	28	0	0		+		+
6	3	0	0		+	+	+
7	11	0	0		0	0	—
8	25	0	0		+		+
9	30	0	0		+		+
10	9	0	0		+		+
11	10	0	0		+		+
12	15	0	0		+		+
13	25	0	0		0		—
14	3	0	0		0		—
15	7	0	0		0		—
16	4	0	0		0	0	—
17	8	0	0		+	0	+
18	3	0	0		0	0	—
19	40	0	0		0		—
20	7	0	0		+	+	+
21	7	0	0		0	0	—
22	14	0	0		+	+	+
23	3	0	0		+	+	+
24	13	0	0		0	0	—
25	15	0	0		+	+	+
36	22	0	0		+	+	+
36 <i>a</i>	27	0	0		+	+	+
37	30	0	0		0		—
38	33	0	0		0		—
39	17	0	0		0	0	—
40	29	0	0		0		—
41	30	0	0		0	0	—
43	32	0	0		+	0	+
44	20	0	0		0	0	—
45	6	0	0		+	+	+
46	5	0	0		+	0	+
G.	4	0	0		+		+
AB.		0	0		+		+
U.	25	0	0		+		+
65	5	0	0		0		—

sant ainsi une statistique dont nous ne pouvons tenir compte.

Par contre, vraiment valables sont les 21 cas de scarlatine dont le mucus pharyngé futensemencé sur gélose au sang. Ils ont tous donné des colonies de streptocoques entourées d'un halo clair et dont nous avons cependant complété l'étude par la recherche du pouvoir hémolytique en milieu liquide. Ces 21 cas figurent dans le tableau suivant :

GROUPE I.

Streptocoques identifiés après isolement sur gélose au sang.

No de la souche	Jour de la maladie	Lyse par la bile	Hiss	Hémolyse			Résultats
				Milieu solide	Milieu liquide		
					Méthode simple	Méthode Cotoni	
27	2	0	0	+	0	0	—
28	6	0	0	+	+	+	+
29	13	0	0	+	0		—
30	2	0	0	+	+	+	+
31	4	0	0	+	+	+	+
32	26	0	0	+	+	+	+
33	8	0	0	+	+	+	+
34	26	0	0	+	0		—
35	3	0	0	+	+	+	+
36 <i>b</i>	34	0	0	+	0		—
44 <i>a</i>	28	0	0	+	+		+
45 <i>a</i>	14	0	0	+	+	+	+
45 <i>b</i>	35	0	0	+	+		+
46 <i>a</i>	13	0	0	+	+		+
46 <i>b</i>	35	0	0	+	+		+
63	4	0	0	+	+	+	+
63 <i>a</i>	14	0	0	+	+	+	+
64	5	0	0	+	+	+	+
66	5	0	0	+	0	0	—
66 <i>a</i>	14	0	0	+	+		+
74	4	0	0	+	+	+	+

Dans ce groupe de cas étudiés selon une technique judicieuse, nous trouvons 16 cas positifs et 5 négatifs, soit 80 % de scarlatineux avec présence de streptocoque sûrement hémolytique au niveau du pharynx

Ces chiffres réclament quelques commentaires :

Nous n'appelons cas positifs que les streptocoques ayant fait preuve d'un pouvoir hémolytique sur milieu liquide. A ce point de vue, nous faisons donc preuve de plus de rigueur que les auteurs qui n'exigent que l'hémolyse en milieu solide. En nous contentant de ce seul critérium nous arriverons nous-même, comme bien d'autres, au chiffre de 100 % de cas positifs, puisque tous nos ensemencements sur gélose au sang donnent des colonies entourées d'un halo clair.

D'autre part, parmi ces 21 cas figurent des prélèvements effectués à des stades différents de la maladie. Si nous regroupons ces 21 cas en les répartissant en 4 sous-groupes correspondant aux prélèvements effectués du premier au dixième, du onzième au vingtième, du vingt et unième au trentième et du trente et unième au quarantième jour de l'infection nous obtenons les résultats suivants :

Jours de la maladie	Nombre de cas	Résultats	
		—	+
1-10 ^e	10	2	8
11-20 ^e	5	1	4
21-30 ^e	3	1	2
31-40 ^e	3	1	2
	21	5	16

Un simple aperçu de ce tableau, l'insuffisance du nombre des examens les rendant impropres à l'établissement d'une statistique valable, montre la décroissance progressive des cas positifs, à mesure que l'on s'éloigne du début de l'affection.

Cette constatation ne fait que corroborer toutes les données publiées jusqu'ici.

* * *

Les résultats de nos 19ensemencements de gorge de sujets non scarlatineux sont consignés dans le tableau suivant :

GROUPE II.

Ensemencements de gorge de sujets non scarlatineux.

No de la souche	Maladie	Lyse par la bile	Hiss	Hémolyse			
				Milieu solide	Milieu liquide		
					Méthode simple	Méthode Cotoni	
49	Fièvre typhoïde	0	0		0		—
50	Endocardite lente	0	0		0	0	—
51	Erythème noueux	0	0		0	0	—
52	Pyodermites	0	0		0		—
61	Diphthérie	0	0	+	0	0	—
67	Angine pultacée.	0	0		+		+
68	Varicelle + angine	0	0		+		+
69	Angine	0	0		+	0	+
71	Otite + br.-pneum.	0	0		+		+
73	Otite dble + br.-pn-	0	0		+		+
75	Rhino pharing.	0	0	+	+	+	+
76	Angine éryth.	0	0	+	+	0	+
77	Bronchite	0	0	+	0	0	—
78	Adénoïdite	0	0	0	0		—
79	Foyer pulm. aigu	0	0	+	+	0	+
81	Rougeole	0	0	0	0	0	—
82	Adénoïdite	0	0	0	+		+
84	Angine	0	0	+		+	+
85	Hématurie + otite	0	0	+		+	+

Le nombre de cas positifs est donc moindre pour le second groupe que pour le premier (11 cas positifs, 8 cas négatifs) ; s'il est encore assez important, ce fait n'a rien pour nous surprendre puisque la plupart des patients de ce groupe présentent des affections aiguës du pharynx.

*
* * *

Voici maintenant les observations cliniques des cas de scarlatines frustes que notre maître le Professeur R. Debré nous a confiés.

OBSERVATION I (souche 58).

Enfant âgé de 9 ans, entre dans le service du Dr Debré à l'hôpital Hérold le 12 janvier 1934 pour des œdèmes.

Aucun antécédent important à signaler.

Histoire de la maladie. — Le 10 décembre 1933 l'enfant présente une élévation brusque de la température s'accompagnant de céphalée et de sueurs abondantes. Le lendemain, l'enfant va mieux et retourne en classe.

Dans la semaine qui précède Noël l'enfant accuse de la fatigue.

Le 25 décembre il vomit son petit déjeuner, continue à être fatigué mais retourne en classe le 2 janvier et signale à ses parents qu'il y a eu à l'école plusieurs cas de scarlatine.

Le 4 janvier l'enfant présente de l'œdème des paupières.

Le 10 janvier l'œdème gagne les bourses.

Il est hospitalisé le 12 janvier : l'examen montre un œdème

important des paupières et des bourses. Pas d'œdème lombaire ou malléolaire.

La gorge est parfaitement normale.

Il n'existe pas de traces de desquamation des téguments ou de la langue.

Les urines sont troubles, abondantes : 1 l. 750.

Densité : 1009.

Contiennent : quelques leucocytes, nombreuses hématies.

Pas de cylindres granuleux.

Albumine : 1 gr. 47, par vingt-quatre heures.

L'urée sanguine est de 0 gr. 37.

La tension artérielle est de 13-9 au Vaquez.

Le reste de l'examen est entièrement négatif.

En raison de la notion de l'épidémie signalée et des accidents survenus douze jours après un épisode fébrile apparu brusquement en pleine santé apparente, on porte le diagnostic de néphrite œdémateuse vraisemblablement scarlatineuse.

Nous recherchons le streptocoque hémolytique dans la gorge et dans les urines. L'ensemencement des urines reste stérile mais l'ensemencement de la gorge montre la présence d'un streptocoque hémolytique presque à l'état de pureté.

OBSERVATION II (souche 83).

Enfant âgé de 5 ans 1/2 hospitalisé le 17 avril 1934 pour un œdème généralisé.

Aucun antécédent important à signaler. A eu simplement la rougeole et la coqueluche.

Histoire de la maladie. — Au début d'avril 1934 présente, en pleine santé apparente, une élévation de température à 40°, s'accompagnant d'une angine rouge intense et d'un vomissement.

Le médecin appelé élimine la scarlatine en l'absence d'éruption.

Au bout de deux à trois jours l'angine guérit, la fièvre tombe mais il persiste une fatigue intense, de l'anorexie ; l'enfant semble avoir maigri.

Le 10 avril le petit malade accuse des douleurs siégeant à l'oreille droite, de la céphalée.

Le 14 avril apparaît pour la première fois de l'œdème de la face.

A son entrée, le 17 avril, l'enfant présente de l'œdème des paupières avec bouffissure de toute la face, de l'œdème des malléoles. Les bourses sont légèrement infiltrées.

La gorge est rouge, les amygdales saillantes et cryptiques.

Il n'existe pas de desquamation des téguments. La langue est normale.

Les urines sont diminuées de volume, foncées, à reflets verdâtres et font prévoir une légère hématurie.

L'examen microscopique montre en effet la présence d'hématies.

Il y a 6 gr. d'albumine au tube d'Esbach.

L'urée sanguine est de 0 gr. 55.

L'acide urique dans le sang est plutôt abaissé, 0 gr. 15.

Le reste de l'examen est entièrement négatif.

L'état général satisfaisant.

On ne peut s'empêcher de rattacher cette néphrite à l'épisode angineux survenu quinze jours avant les œdèmes

et apparu en pleine santé apparente. Malgré l'absence d'éruption et de desquamation, on est autorisé à penser à une scarlatine fruste.

La recherche du streptocoque hémolytique s'est montrée négative pour les urines mais l'ensemencement de la gorge a été nettement positif.

OBSERVATION III (souche 59).

Enfant de 9 mois, hospitalisé le 12 janvier 1934 pour de la toux et de la fièvre.

Pas d'antécédents pathologiques.

Né à terme, pesant 3 kgr. 520 gr., s'est développé normalement. Il y a un mois aurait présenté un épisode pulmonaire aigu, intitulé broncho-pneumonie et depuis présente une toux persistante.

A son entrée, la température est à 39°-40°. L'enfant tousse. L'examen des poumons montre une submatité du sommet droit sans signes d'auscultation.

La cuti-réaction à la tuberculine est négative.

Présente une otite gauche.

La gorge est rouge.

Le 20 janvier, huit jours après son entrée, présente une éruption érythémateuse composée d'un piqueté rouge à éléments très rapprochés, presque confluent. Cette éruption siège sur le thorax, à la racine des membres. Au niveau de la joue droite il existe un gros placard rouge.

La gorge n'est que modérément rouge. La langue est d'aspect normal, peut-être un peu décapillée sur les bords.

La température qui était à 37° depuis deux jours ne s'élève que le soir à 38° pour redevenir normale le lendemain.

L'état général est bon. L'enfant n'a pas vomé.

On pose le diagnostic de scarlatine atypique malgré le jeune âge de l'enfant.

Nous recherchons le streptocoque hémolytique dans la gorge, et l'ensemencement du mucus pharyngé sur gélose au sang montre une culture presque pure de streptocoque hémolytique.

OBSERVATION IV (souche 70).

Cette observation concerne une fillette de 6 ans, hospitalisée le 28 janvier 1934 pour un épisode méningé curable.

En voici l'histoire : aucun antécédent pathologique important.

Le 18 janvier, l'enfant est admise à l'hôpital Hérold, dans un pavillon de médecine générale pour une angine rouge, s'accompagnant de fièvre, mais sans aucune éruption. Les parents signalent simplement qu'il y aurait eu plusieurs cas de scarlatine dans l'institution où l'enfant est élevée.

Au bout de huit jours il n'existe plus de fièvre et l'angine est guérie, de sorte que l'enfant est reprise par la famille.

Le 28 janvier, l'enfant est hospitalisée à nouveau pour un syndrome méningé.

Température à 38°9, vomissements en fusée, constipation, troubles vaso-moteurs, somnolence et obnubilation : tels sont les symptômes constatés. L'épreuve tuberculinique est négative et la ponction lombaire montre un liquide céphalo-rachidien non

hypertendu, clair. Le taux de l'albumine et du sucre est absolument normal. Par contre, il existe 22 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte.

Ce syndrome persiste pendant quelques jours, puis les troubles s'amendent.

Le 5 février 1934, l'enfant présente une desquamation fine des téguments de l'abdomen et une desquamation par lambeaux des plantes des pieds.

Les jours suivants la desquamation continue et se propage aux paumes des mains. La langue reste absolument normale.

Le 12 février, il existe encore 12 éléments par millimètre cube dans le liquide céphalo-rachidien. L'enfant est encore fatiguée mais la guérison se poursuit et le 19 février elle sort guérie. Le liquide céphalo-rachidien ne contenait plus que 3 éléments par millimètre cube.

Il était hors de doute pour nous que la desquamation qu'a présentée l'enfant au cours de ce syndrome méningé curable était à rattacher à l'épisode angineux du 18 février. Il s'agissait, sans aucun doute, d'une scarlatine fruste. L'ensemencement de gorge pratiqué lors de la desquamation a montré une culture pure de streptocoque hémolytique.

OBSERVATION V (souche 80).

Dans cette dernière observation, il s'agissait d'une enfant de 4 ans qui avait été hospitalisée du 2 janvier au 13 février 1934 pour une fièvre typhoïde.

Rentrée chez elle, on l'admet à nouveau le 26 février pour douleurs siégeant aux oreilles, s'accompagnant d'une élévation de température à 40°.

Par l'interrogatoire on apprend que le 15 février, deux jours après avoir quitté le service, l'enfant a présenté une nouvelle poussée fébrile s'accompagnant d'une petite éruption érythémateuse composée de petits éléments rouges foncés de la taille d'une tête d'épingle, siégeant sur l'abdomen, la région thoracique antérieure droite et dans le dos. Cette éruption disparaît deux jours après son apparition et en même temps la température retombe à la normale. Le 21 février la température s'élève à nouveau à 40° et le lendemain on constate une otite de l'oreille droite. L'enfant est admise à l'hôpital le 26 février pour une nouvelle otite de l'oreille gauche : on constate alors une légère desquamation abdominale et une desquamation importante des paumes des mains et des plantes des pieds. La langue est absolument normale.

L'ensemencement du mucus pharyngé montre une culture presque pure de streptocoque hémolytique. Ainsi l'élévation brusque de la température s'accompagnant d'une éruption scarlatiniforme fugace, les otites et la desquamation survenue douze jours après, font penser à une scarlatine.

Ainsi, sur 5 cas de scarlatines frustes, nous trouvons cinq fois du streptocoque hémolytique au niveau du pharynx.

*
* * *

Parvenue à ce point de notre exposé, nous constatons que nous n'avons fait que répéter consciencieusement, mais sur une bien modeste échelle, les expérimentations faites avant nous par de nombreux cliniciens

et microbiologistes. Notre travail n'est donc, comme nous l'annoncions dans l'introduction, que notre propre initiation à l'étude de l'isolement et de l'identification du streptocoque hémolytique de la scarlatine. Nous ne nous cachons pas que c'est dans l'expérimentation plus poussée et comparative des streptocoques hémolytiques isolés au cours des scarlatines ou en dehors de celles-ci, tout particulièrement au point de vue de leur pouvoir toxigène, que réside la solution du problème de la spécificité du « streptococcus scarlatinae », problème que nous n'avons pas encore soulevé jusqu'ici. Cette étude, que le manque de temps ne nous a pas permis d'entreprendre, fera, nous l'espérons, l'objet de recherches ultérieures.

Cependant, à examiner de plus près les résultats comparés du pouvoir hémolytique des streptocoques isolés chez les scarlatineux et les non scarlatineux, nous avons cru constater certaines nuances ayant trait à l'intensité de l'hémolyse d'une part, à sa persistance de l'autre, qu'il ne nous semble pas inutile de signaler ici. En effet, nous avons étudié par la méthode de titrage de Césari, Cotoni et Lavallo, le pouvoir hémolytique de certaines de nos souches entretenues par repiquages successifs durant cinq mois et qui s'étaient déjà montrées hémolytiques lors de leur isolement par une méthode purement qualitative en milieu liquide.

Les résultats constatés sont présentés dans notre dernier tableau. Le pouvoir hémolytique est d'autant plus important que l'hémolyse se produit dans les

tubes contenant le moins de gouttes de culture. Nous en rendons compte par les signes conventionnels suivants :

Pouvoir hémolytique faible		+	
— — — — —	moyen		++
— — — — —	intense		+++

On y voit que les souches des groupes I et III ont pour la plupart un pouvoir hémolytique intense, alors que les souches du groupe II ont toutes un pouvoir hémolytique faible.

De plus, autre caractère différentiel notable, la persistance du pouvoir hémolytique après cinq mois d'entretien des souches s'est avérée médiocre pour les streptocoques non scarlatineux (I), alors que sur 23 souches de streptocoques scarlatineux (groupes I et III) 21 étaient encore intégralement et fortement hémolytiques. La fragilité de l'hémolysine des streptocoques isolées d'angines non scarlatineuses serait peut-être intéressante à développer par opposition à la résistance de l'hémolysine des streptocoques scarlatineux.

1. Les souches 69, 76, et 79 ont perdu leur pouvoir hémolytique. La souche 75 l'a conservé.

GROUPE I.

*Etude de l'intensité de l'hémolyse par la méthode de Césari,
Cotoni, Lavallo.*

Culture de 8 heures, lecture après 1 heure d'étuve.

No de la souche	Nombre de gouttes de culture								Résultats
	XX	XV	X	VIII	VI	IV	II	I	
2	+	+	+	+	0	0	0	0	++
6	+	+	0	0	0	0	0	0	+
20	+	+	+	0	0	0	0	0	++
22	+	0	0	0	0	0	0	0	+
23	0	0	0	0	0	0	0	0	deviendra + au bout de plusieurs h. d'étuve.
25	+	+	+	±	0	0	0	0	++
28	+	+	+	+	+	0	0	0	+++
31	+	+	+	+	±	±	0	0	+++
32	+	+	+	±	0	0	0	0	++
33	+	0	0	0	0	0	0	0	+
35	+	+	+	+	+	0	0	0	+++
36	+	+	+	+	+	±	0	0	+++
36 <i>a</i>	+	+	+	+	+	±	0	0	+++
43	+	+	+	+	±	0	0	0	+++
45	+	+	+	+	+	0	0	0	+++
63	+	+	+	+	0	0	0	0	++
63 <i>a</i>	+	+	+	+	+	+	±	0	+++
64	0	0	0	0	0	0	0	0	hémolyse tardive.
74	+	+	0	0	0	0	0	0	+

GROUPE II.

75	+	+	0	0	0	0	0	0	+
84	+	0	0	0	0	0	0	0	+
85	±	0	0	0	0	0	0	0	±

GROUPE III.

70	+	+	+	+	0	0	0	0	++
83	+	+	+	+	0	0	0	0	++

IV

Conclusions.

I. — Nous avonsensemencé le mucus pharyngé de 86 sujets pour y caractériser la présence de streptocoques hémolytiques. Ces 86 cas comprennent 62 scarlatines manifestes à différents stades évolutifs, 19 non scarlatineux présentant pour la plupart des infections aiguës du rhino-pharynx, enfin 5 enfants atteints d'éruptions scarlatiniformes, de desquamations suspectes et de néphrites post-angineuses, chez lesquels notre maître, le Professeur Debré, portait le diagnostic rétrospectif de scarlatine fruste.

II. — Au cours de l'identification de ces streptocoques nous nous sommes particulièrement attachée à l'étude du phénomène de l'hémolyse. Nous l'avons recherché en milieu solide sur plaque de gélose au sang, et en milieu liquide en utilisant couramment deux procédés : soit l'addition de sang total défibriné à une culture jeune en bouillon et lecture de l'hémolyse après deux heures : ce procédé est simple, mais seulement qualitatif ; soit l'addition à une quantité fixe d'hématies de mouton lavées, de quantités décroissantes de culture : ce procédé, long et précis, permet de titrer le pouvoir hémolytique.

Le mucus pharyngé doit être ensemencé sur gélose au sang, méthode qui permet de reconnaître les colonies vraisemblablement hémolytiques, mais insuffisante pour être affirmative, la lecture du phénomène de l'hémolyse n'y étant pas toujours d'une netteté rigoureuse. Il est bon de la compléter par la recherche de l'hémolyse en milieu liquide, méthode simple et précise.

III. — Nous n'avons pu faire état dans l'appréciation des résultats d'ensemencement chez nos scarlatineux que d'un nombre restreint de malades. Nous trouvons dans 80 % des cas du streptocoque hémolytique. Nous expliquons ce chiffre relativement bas, en comparaison des statistiques courantes, par notre exigence dans l'identification du germe (recherche de l'hémolysine en milieu liquide).

De plus, ces scarlatines ayant été étudiées à des stades très différents de la maladie, nombre de nos résultats négatifs répondent à des prélèvements effectués au delà du vingtième jour ; la disparition progressive du streptocoque hémolytique au décours de la maladie est bien connue des auteurs qui notent de plus qu'elle est d'autant plus précoce et définitive que les malades sont mieux à l'abri des réinfections.

IV. — Nous rapportons, d'autre part, en détail, 5 observations de scarlatines frustes rétrospectivement diagnostiquées qui nous fournissent 5 résultats positifs.

V. — Le chiffre des résultats positifs de nos examens de pharyngites non scarlatineuses est certes moindre que celui des pharynx de nos scarlatins, mais il est encore assez considérable. Cette simple différence numérique n'apporte donc aucun argument au problème de l'étiologie streptococcique de la scarlatine. Il ne fait pas doute que celui-ci ne sera résolu qu'avec la démonstration de la spécificité du « streptococcus scarlatinae », l'opposant par l'expérimentation de sa toxine (pouvoir érythrogène, réaction de Dick), elle-même spécifique, aux streptocoques hémolytiques non scarlatineux. Nous n'avons pu encore poursuivre, à ce point de vue, l'étude de nos différentes souches. Néanmoins, nous croyons pouvoir signaler que notre étude comparative des pouvoirs hémolytiques des streptocoques scarlatineux nous a permis de noter quelques nuances qui les différencient peut-être. Nous en tirons nos deux dernières conclusions.

VI. — Le pouvoir hémolytique des streptocoques isolés des scarlatines authentiques mesuré par la méthode de titrage de Césari, Cotoni et Lavallo, nous est apparu plus intense que celui des streptocoques hémolytiques isolés des pharynx non scarlatineux.

VII. — Enfin, l'hémolysine des streptocoques isolés d'angines non scarlatineuses paraît fragile et disparaît avec le temps; celle des streptocoques scarlati-

neux semble au contraire plus résistante et persiste presque toujours après cinq mois.

Nous n'avons fait qu'ébaucher l'étude de ces deux derniers points qui mériteraient d'être approfondis et pourraient servir au problème encore en suspens de la spécificité du streptocoque scarlatin.

Vu : le Président de la thèse,

R. DEBRÉ.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES GÉNÉRAUX.

Verhandlungen des Deutsch. Russischen-Scarlach-Kongresses, von
11-14. Juli 1928 in Königsberg.

Congrès Français de Médecine XX^e session. Montpellier, 1929.

I. — Rôle du streptocoque dans la scarlatine. E. Sacquepée et
M. Liégeois.

II. — Physiopathologie de la scarlatine, par MM. P. Teissier et
F. Coste.

III. — Rapport sur l'étiologie de la scarlatine par J. Cantacuzène de Bucarest.

Toyoda (T.), Moriwaki (J.) and Futagi (Y.). — Experimental
researches on etiology of scarlet fever with criticisms,
from standpoints of epidemiology, prophylaxis and
therapy ; published by the Isolation Hospital of the
Kwantung gouvernement. Dairen, Manchuria, 1929.

Lichtenstein (Head A.). — Studies in Scarlet fever from the Stockholm epidemic Hospital.

La Contagion tardive de la scarlatine et les moyens de l'éviter
(Rapport de l'Association Internationale de Pédiatrie
préventive réunie à La Haye du 7 au 8 sept. 1931).

* * *

Agapi (C.). — Sur la fréquence des streptocoques hémolytiques
dans la gorge des scarlatineux (C. R. et M. de la
Société de Biologie, juin 1930).

— Pouvoir hémolytique des streptocoques isolés chez les
scarlatineux (C. R. et M. de la S. de B., juin 1930).

- Pouvoir fermentatif des streptocoques isolés de la scarlatine (C. R. et M. de la S. B., séance du 13 juillet 1932).
- La substance spécifique (Substance M. de Lancefield) des streptocoques isolés de la scarlatine (C. R. et M. de la S. de B., juillet 1932).
- Bergé (A.).* — Pathogénie de la scarlatine. Thèse de Paris, 1895.
- Bernhardt (E.).* — Hämolytische Streptokokken in Scharlachklassen. M. Klinik, 1928.
- Bieling (R.).* — Bemerkungen über Dick-Toxin u. Scharlachstreptokokken. M. M. W., 1926.
- Bliss (W. P.).* — A biological study of hemolytic streptococci from throats of patients suffering from scarlet fever (Bull. John Hopkins Hosp., May 1920).
- Bonciu (O.).* — Sur la fréquence et les caractères de spécificité des streptocoques hémolytiques isolés chez les scarlatineux (C. R. et M. des séances de la S. de B., 1925).
- Breinl (F.).* — Ueber Scharlach. (Med. Klinik, 1926).
- Brokmann, Tejgin, Hirszfeld, Mazner et Przesmycki.* — Contribution à l'étude de l'étiologie de la scarlatine (C. R. des séances de la S. de B., 1925).
- Brunthaler u. Wulfing.* — Zum Scharlachproblem (D. M. W., 1927).
- Breithaupt (E.).* — Die Bedeutung des Nachweises der Hämolisierenden Streptokokken für die Scharlachprophylaxe (Zeitschrift für Hygiene u. Infectiönsk., 1932).
- Burgers u. Bachmann.* — Zur Aetiologie des Scharlachs. (Arch. f. Hygiene, 1924).
- Burgers.* — Das Vorkommen von Hämolytischen Streptokokken in der Rachenhöhle Gesunder u. Kranker und Ihre Bedeutung für die Epidemiologie und Etiologie von Erkrankungen, besonders des Scharlachs. I Mit. K. W., 1928).
- Burgers u. Wohlfeil.* — Die Bedeutung des Hämolytischen Strep-

tokokken für die Aetiologie des Scharlachs. (II Mit. K. W., 1928).

Cathala (J.). — La Théorie streptococcique de la Scarlatine (Revue Critique de Pathologie et de Thérapeutique, janvier 1933).

Césari (E.), *Cotoni (I.)* et *Lavalle (J.)*. — Recherches sur l'hémolysine streptococcique (Annales de l'Institut Pasteur, sept. 1927).

Ciuca (M.) et *Manoliu (E.)*. — La valeur diagnostique des streptocoques hémolytiques isolés dans les cas de scarlatine (C. R. et M. des séances de la S. de B., 1925).

Ciuca (M.), *Balteanu (J.)* et *Thomas (A.)*. — Recherches de l'hydrate de carbone du streptocoque hémolytique dans l'urine des scarlatineux (C. R. de la S. de B., 1927).

Ciuca (M.) et *Gheorghiu*. — Recherches sur la scarlatine expérimentale (C. R. et M. des séances de la S. de B., 1927).

Cantacuzène (J.). — Inoculation de la scarlatine aux singes inférieurs (Bull. de la Soc. de B., 1911).

Cantacuzène (J.) et *Bonciu (O.)*. — Agglutination spécifique des streptocoques scarlatineux et fixation du complément (C. R. de la S. de B., 1927).

Comby (J.). — Le microbe de la scarlatine (Arch. de Méd. des enfants, 1923).

Coste (F.), *Leblond (M.)* et *Vannier (P.-E.)*. — Sur l'utilité de la recherche du streptocoque hémolytique dans la gorge des scarlatineux (P. M., octobre 1929).

Coste (F.). — Sur l'étiologie de la scarlatine (P. M., 1930, 20 novembre).

Debré (R.), *Bonnet (H.)* et *Lamy (M.)*. — Les découvertes récentes sur l'étiologie, la prophylaxie et le traitement de la scarlatine (Gazette Médicale de Paris, mai 1927).

Debré (R.), *Bonnet (H.)* et *Lamy (M.)*. — Réaction de Dick et

scarlatiné (Extrait des C. R. des séances de la S. de B., 1927, t. XCVI et XCVII).

Debré (R.), Lamy (M.) et Bonnet (H.). — La réaction de Dick et la scarlatine. Premier mémoire (Annales de Médecine, t. XIX, n° 5, mai 1925).

— La réaction de Dick et la scarlatine. Deuxième mémoire (Annales de Médecine, t. XXIII, n° 1, janv. 1928).

Debré (R.). — Sérum de convalescent et scarlatine (Progrès Médical, n° 47, nov. 1931).

Deicher (H.). — Aetiologische Studien über Scharlach. (Jahrbuch f. Kinderheilk., 1926).

— Weitere Experimentelle u. Klinische Untersuchungen über den Scharlach. Streptokokkenbefunde in Scharlachschuppen u. in der Umgebung der Kranken (Ztsch. f. Hygiene u. Infektionskr., 1927).

Dick (G. F.) et Dick (G. H.). — Experimental Scarlet Fever (J. A. M. A., oct. 1923).

— A Scarlet Fever antitoxin (J. A. M. A., avril 1924).

— The etiology of Scarlet Fever (J. A. M. A., janv. 1924).

— A Method of Recognizing Scarlet Fever streptococci by means of specific toxin production (J. A. M. A., mars 1925).

Dochez (A. R.) et Scherman (L.). — The significance of streptococcus hemolyticus in Scarlet Fever and the preparation of a specific antiscarlatinal serum by immunisation of the horse to streptococcus hemolyticus scarlatinae (J. A. M. A., 1924).

Dochez (A. R.). — Etiology of Scarlet Fever (New-York Medicine, Bd n° 3, 1925).

— Studies concerning the significance of streptococcus hemolyticus in scarlet fever (Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., janvier 1924).

Dold (H.) et Muller (H. R.). — Ueber die Notwendigkeit einer einheitlichen Methode zum Nachweis Hämolytischer

Streptokokken (Scharlachstreptokokken Centralbl. f. Bakteriologie, déc. 1928).

Dold (H.) et Jochimsen (E.). — Weitere Untersuchungen über die Abhängigkeit der Hämolyse der Streptokokken von der Zusammensetzung des Nährbodens (Ztsch. f. Hygiene u. Infektionsk., 1929).

Friedemann (U.) et Deicher (H.). — Über die Aetiologie u. spezifische Therapie des Scharlachs (D. M. W., 1925).

— Die Uebertragung des Scharlachs (D. M. W., 1926).

— Ueber die Veränderlichkeit des Scharlachstreptokokken (Ztschr. f. Hygiene u. Infektionskr., 1927).

— Ist eine Bakteriologische Diagnose des Scharlachs möglich u. für die Praxis zu fordern (D. M. W., 1927).

— Die Bakteriologische Kontrolle des Scharlachrekonvaleszenten (D. M. W., 1929).

Friedemann (U.). — Das Scharlachproblem (Kl. W., 1928).

Griffith (F.). — Types of Haemolytic streptococci in relation to Scarlet Fever (J. of Hyg., n° R, 1926).

Groer (F.). — Das Scharlachproblem (Kl. W., avril 1929).

Gurwitz (I.). — Untersuchungen über die Beziehungen des hämolytischen Streptokokken zum Scharlach (M. Kl., juin 1930).

Happe (H.). — Untersuchungen zur Epidemiologie des Scharlachs (Centralblatt f. Bakteriologie, déc. 1927).

Herzberg (K.) et Zantop (H.). — Über den Prozentensatz von Hämolisierenden Streptokokken im Rachen u. Nase frischer Scharlachfälle (Centralbl. f. Bakt., mars 1930).

Isabolinski (M. P.) et Judewitch (W. A.). — Ueber die Rolle der Streptokokken in der Epidemiologie des Scharlachs (Zentralbl. f. Bakt., oct. 1931).

Jettmar v. (H. M.). — Studien über die Vitalität der Scharlachstreptokokken (Ztsch. f. Hygiene, 1927).

Kraus (R.). — In welcher Beziehung steht der Streptokokkus Hämolyticus zum Scharlach. (W. K. W., 1927).

Lamy (M.). — La Réaction de Dick et l'immunité vis-à-vis de la scarlatine. Thèse de Paris, 1927.

Leblond (J. W.). — Contribution à l'étude du rôle étiologique du streptocoque hémolytique dans la scarlatine (Le Bull. Médical de Québec, mars 1929).

Liégeois (M.) et Fricker (J.). — Prophylaxie de la scarlatine par le Contrôle Bactériologique des convalescents (P. M., sept. 1929).

Mandelbaum. — Die Aetiologie des Scharlachs. (K. W., 1927).

Meyer (K.) et Lowenberg (W.). — Über das Vorkommen Hämolytischen Streptokokken bei Gesunden und seine Bedeutung für die Scharlachprophylaxe (M. K., janvier 1929).

Mommsen (H.). — Beiträge zum Scharlachproblem (M. U. W., juin 1928).

Mouzon. — La scarlatine est-elle due à un streptocoque spécifique (P. M., 1924).

Nicollé (Ch.), Conseil (J.) et Durand (P.). — Recherches expérimentales sur la scarlatine (Arch de l'Inst Past. de Tunis, 1926).

— L'agent de la scarlatine (C. R. hebd. des séances de l'Acad. des Sciences, 1926).

Reichenmiller (H.). — Über das Vorkommen des streptococcus Haemolyticus im Rachen u. auf den Tonsillen von ausscheinend gesunden Personen (M. M. W., décembre 1926).

Riskin (J. L.). — Scharlachfieber u. Angina (M. M. W., novembre 1929).

Sacquepée (E.), Liégeois (M.) et Fricker. — Obtention par sélectionnement de cultures homogènes de streptocoques (C.R. de la S. de B., mars 1929).

Schaber (H.). — Scharlachfragen (M. M. W., 1925).

Schmitz (H.). — Die Scharlachstreptokokken (M. M. W., 1933).

Schottmüller (H.). — Ueber Scharlach. (M. M. W., avril 1929).

Seligmann (E.). — Streptokokkenkontrolle bei Scharlachrekonvaleszenten (D. M. W.).

Szirmai (F.). — Ueber die biologische Sonderstellung des Scharlachstreptokokken (Jahrb. f. Kinderheilk., 1927).

Tobler (W.), *Tomarkin (E.)* et *Hauswirth (P.)*. — Über das Verhalten der Streptokokken im Scharlachmilieu (Centralblatt f. Bakteriologie, janvier 1929).

Tunncliffe (R.). — The specific nature of haemolytic streptococcus of scarlet fever (J. A. M. A., mai 1920).

— Spread of Haemolytic Streptococci in scarlet fever (J. of I. D. Chicago, juillet 1927).

— The identification of the streptococcus of scarlet fever (J. of A. M. A., 1926).

Tunncliffe (R.) et *Crooks (T. T.)*. — The Healthy carrier in scarlet fever (J. A. M. A. Chicago, mai 1929).

Zlatogoroff (S. I.). — Über den gegenwärtigen Stand der Ätiologie und der Prophylaxe des Scharlachs. (Seuchenbekämpfung, 1925).

Zlatogoroff (S. I.), *Kodriavtzeva (V.)* et *Palante (B.)*. — De l'étiologie de la scarlatine (C. R. et M. des séances de la S. de B., 1927).

Zlatogoroff (S. I.) et *Derkratch*. — On the specificity of scarlet fever streptococci (The J. of I. D., 1928).

Zlatogoroff (S. I.). — Weitere Beobachtungen über die Spezifität des Hämolytischen Scharlachstreptokokkus und über die Ätiologie des Scharlachs. (Centralbl. f. Bakt., 1928).

— De l'étiologie de la scarlatine (C. R. et M. des séances de la S. de Biol., juillet 1928).

809. — Impr. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-34
